

8/16/2  
(51)

Int. Cl. 2:

C 07 C 141-16

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



DT 24 18 217 A1

(11)

# Offenlegungsschrift 24 18 217

(21)

Aktenzeichen:

P 24 18 217.0

(22)

Anmeldetag:

13. 4. 74

(43)

Offenlegungstag:

6. 11. 75

(30)

Unionspriorität:

(32) (33) (31) —

(54)

Bezeichnung:

Sulfamidsäureester und Verfahren zu ihrer Herstellung

(71)

Anmelder:

Hoechst AG, 6000 Frankfurt

(72)

Erfinder:

Otto, Eberhard, Dr., 6233 Kelkheim; Muschaweck, Roman, Dr.,  
6230 Frankfurt

DT 24 18 217 A1

- 3 -

Das erfindungsgemäße Verfahren verläuft daher überraschend einfach und ohne Nebenreaktionen und ist dem bisher bekannten Verfahren erheblich überlegen.

Erfindungsgemäß kommen für das Herstellungsverfahren beispielsweise die folgenden Phenole  $Ar'-OH$  als Ausgangsstoffe in Betracht

Phenol, 2-Methoxyphenol, 3-Methoxyphenol, 4-Methoxyphenol, alle isomeren Dimethoxyphenole, 2-Benzyloxyphenol, 3-Benzyloxyphenol, 4-Benzyloxyphenol, alle isomeren Bis-(benzyloxy)-phenole, alle isomeren Methylendioxyphenole, Äthylendioxyphenole, 2-Methylphenol, 3-Methylphenol, 4-Methylphenol, alle isomeren Dimethylphenole, 2-Chlorphenol, 3-Chlorphenol, 4-Chlorphenol, alle isomeren Dichlorphenole sowie 1-Naphthol und 2-Naphthol.

Weiterhin kommen auch folgende verschiedenartig substituierte Phenole als Ausgangsstoffe in Betracht:

2-Methoxy-3-methylphenol, 2-Methoxy-4-methylphenol, 2-Methoxy-3-chlorphenol, 2-Methoxy-4-chlorphenol, 3-Methoxy-2-methylphenol, 3-Methoxy-4-methylphenol, 3-Methoxy-2-chlorphenol, 3-Methoxy-4-chlorphenol, 4-Methoxy-2-methylphenol, 4-Methoxy-3-methylphenol, 4-Methoxy-2-chlorphenol, 4-Methoxy-3-chlorphenol, 3,5-Dimethoxy-2-methylphenol, 3,5-Dimethoxy-4-methylphenol, 3,5-Dimethoxy-2-chlorphenol, 3,5-Dimethoxy-4-chlorphenol, 2,3-Methylendioxy-4-methylphenol, 2,3-Methylendioxy-5-methylphenol, 2,3-Methylendioxy-6-methylphenol, 2,3-Methylendioxy-4-chlorphenol, 2,3-Methylendioxy-5-chlorphenol, 2,3-Methylendioxy-6-chlorphenol, 3,4-Methylendioxy-2-methylphenol, 3,4-Methylendioxy-5-methylphenol, 3,4-Methylendioxy-6-methylphenol, 3,4-Methylendioxy-2-chlorphenol, 3,4-Methylendioxy-5-chlorphenol, 3,4-Methylendioxy-6-chlorphenol, 2,3-Äthylendioxy-4-methylphenol, 2,3-Äthylendioxy-5-methylphenol, 2,3-Äthylendioxy-6-methylphenol, 2,3-Äthylendioxy-4-chlorphenol, 2,3-Äthylendioxy-5-chlorphenol, 2,3-Äthylendioxy-6-chlorphenol, 3,4-Äthylendioxy-2-methylphenol, 3,4-Äthylendioxy-5-methylphenol,

509845/0959

-4-

3,4-Äthylendioxy-6-methylphenol, 3,4-Äthylendioxy-2-chlorphenol, 3,4-Äthylendioxy-5-chlorphenol, 3,4-Äthylendioxy-6-chlorphenol.

Die Umsetzung wird vorteilhaft so durchgeführt, daß man zu einer Lösung des Amidosulfonsäurechlorids eine zweite Lösung aus Phenol und Hilfsbase so zutropfen läßt, daß sich die Lösung durch die entstehende Reaktionswärme schwach erwärmt.

Im allgemeinen wird die Reaktion in einem inerten organischen Lösungsmittel durchgeführt, vorzugsweise Methylenchlorid oder Benzol. Es können aber beispielsweise auch Tetrachlorkohlenstoff, Toluol, Dioxan, Tetrahydrofuran verwendet werden. Als Basen finden vorwiegend tertiäre organische Basen Verwendung, vorzugsweise zum Beispiel Triäthylamin, Pyridin, N-Methylpiperidin.

Das Reaktionsgemisch wird aufgearbeitet, indem man die erhaltene Lösung, gegebenenfalls nach Zusatz eines zweiten Lösungsmittels, mit 2n HCl extrahiert, trocknet und einengt. Dabei fällt das Rohprodukt aus. In den meisten Fällen werden die Rohprodukte noch durch Umkristallisieren aus einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. Toluol, gereinigt. Gegebenenfalls kann für die Reinigung auch eine Säulenchromatographie durchgeführt werden.

Als Verbindungen gemäß Anspruch 2 können außer den in den Beispielen angegebenen Verbindungen hergestellt werden:

Sulfamidsäure-2-methoxyphenylester,  
Sulfamidsäure-3-methoxyphenylester,  
Sulfamidsäure-4-methoxyphenylester,  
Sulfamidsäure-2,3-dimethoxyphenylester,  
Sulfaminsäure-2,4-dimethoxyphenylester,  
Sulfamidsäure-2,5-dimethoxyphenylester,

- 5 -

Sulfamidsäure-2,6-dimethoxyphenylester,  
Sulfamidsäure-3,4-dimethoxyphenylester,  
Sulfamidsäure-3,5-dimethoxyphenylester,

sowie entsprechende Verbindungen in denen der Wortteil  
"dimethoxy-" durch "diäthoxy-" ersetzt ist,

Sulfamidsäure-2-benzyloxyphenylester,  
Sulfamidsäure-3-benzyloxyphenylester,  
Sulfamidsäure-4-benzyloxyphenylester,  
Sulfamidsäure-2,3-bis(benzyloxy)phenylester,  
Sulfamidsäure-2,4-bis(benzyloxy)phenylester,  
Sulfamidsäure-2,5-bis(benzyloxy)phenylester,  
Sulfamidsäure-2,6-bis(benzyloxy)phenylester,  
Sulfamidsäure-3,4-bis(benzyloxy)phenylester,  
Sulfamidsäure-3,5-bis(benzyloxy)phenylester,  
Sulfamidsäure-2,3-methylenedioxyphenylester,  
Sulfamidsäure-3,4-methylenedioxyphenylester,  
Sulfamidsäure-2,3-äthylendioxyphenylester,  
Sulfamidsäure-3,4-äthylendioxyphenylester,  
Sulfamidsäure-2-methylphenylester,  
Sulfamidsäure-3-methylphenylester,  
Sulfamidsäure-4-methylphenylester,  
Sulfamidsäure-2,3-dimethylphenylester,  
Sulfamidsäure-2,4-dimethylphenylester,  
Sulfamidsäure-2,5-dimethylphenylester,  
Sulfamidsäure-2,6-dimethylphenylester,  
Sulfamidsäure-3,4-dimethylphenylester,  
Sulfamidsäure-3,5-dimethylphenylester,  
Sulfamidsäure-2-chlorphenylester,  
Sulfamidsäure-3-chlorphenylester,  
Sulfamidsäure-4-chlorphenylester,  
Sulfamidsäure-2,3-dichlorphenylester,

509845/0959

- 6 -

Sulfamidsäure-2,4-dichlorphenylester,  
Sulfamidsäure-2,5-dichlorphenylester,  
Sulfamidsäure-2,6-dichlorphenylester,  
Sulfamidsäure-3,4-dichlorphenylester,  
Sulfamidsäure-3,5-dichlorphenylester,  
Sulfamidsäure-1-naphthylester,  
Sulfamidsäure-2-naphthylester,  
Sulfamidsäure-2-methoxy-3-methylphenylester,  
Sulfamidsäure-2-methoxy-4-methylphenylester,  
Sulfamidsäure-2-methoxy-3-chlorphenylester,  
Sulfamidsäure-2-methoxy-4-chlorphenylester,  
Sulfamidsäure-3-methoxy-2-methylphenylester,  
Sulfamidsäure-3-methoxy-4-methylphenylester,  
Sulfamidsäure-3-methoxy-2-chlorphenylester,  
Sulfamidsäure-3-methoxy-4-chlorphenylester,  
Sulfamidsäure-4-methoxy-2-methylphenylester,  
Sulfamidsäure-4-methoxy-3-methylphenylester,  
Sulfamidsäure-4-methoxy-2-chlorphenylester,  
Sulfamidsäure-4-methoxy-3-chlorphenylester,  
Sulfamidsäure-3,5-dimethoxy-2-methylphenylester,  
Sulfamidsäure-3,5-dimethoxy-4-methylphenylester,  
Sulfamidsäure-3,5-dimethoxy-2-chlorphenylester,  
Sulfamidsäure-3,5-dimethoxy-4-chlorphenylester,

sowie entsprechende Verbindungen in denen der Wortteil  
"dimethoxy-" durch "diäthoxy-" ersetzt ist,

Sulfamidsäure-2,3-methylenedioxy-4-methylphenylester,  
Sulfamidsäure-2,3-methylenedioxy-5-methylphenylester,  
Sulfamidsäure-2,3-methylenedioxy-6-methylphenylester,  
Sulfamidsäure-2,3-methylenedioxy-4-chlorphenylester,  
Sulfamidsäure-2,3-methylenedioxy-5-chlorphenylester,  
Sulfamidsäure-2,3-methylenedioxy-6-chlorphenylester,  
Sulfamidsäure-3,4-methylenedioxy-2-methylphenylester,

- 7 -

Sulfamidsäure-3,4-methylenedioxy-5-methylphenylester,  
Sulfamidsäure-3,4-methylenedioxy-6-methylphenylester,  
Sulfamidsäure-3,4-methylenedioxy-2-chlorphenylester,  
Sulfamidsäure-3,4-methylenedioxy-5-chlorphenylester,  
Sulfamidsäure-3,4-methylenedioxy-6-chlorphenylester,  
Sulfamidsäure-2,3-äthylendioxy-4-methylphenylester,  
Sulfamidsäure-2,3-äthylendioxy-5-methylphenylester,  
Sulfamidsäure-2,3-äthylendioxy-6-methylphenylester,  
Sulfamidsäure-2,3-äthylendioxy-4-chlorphenylester,  
Sulfamidsäure-2,3-äthylendioxy-5-chlorphenylester,  
Sulfamidsäure-2,3-äthylendioxy-6-chlorphenylester,  
Sulfamidsäure-3,4-äthylendioxy-2-methylphenylester,  
Sulfamidsäure-3,4-äthylendioxy-5-methylphenylester,  
Sulfamidsäure-3,4-äthylendioxy-6-methylphenylester,  
Sulfamidsäure-3,4-äthylendioxy-2-chlorphenylester,  
Sulfamidsäure-3,4-äthylendioxy-5-chlorphenylester,  
Sulfamidsäure-3,4-äthylendioxy-6-chlorphenylester.

Als erfindungsgemäße Verbindungen gemäß Anspruch 1 kommen außer den in den Beispielen angegebenen Verbindungen in Betracht:

Sulfamidsäure-3-methoxyphenylester,  
Sulfamidsäure-4-äthoxyphenylester,  
Sulfamidsäure-3,5-diäthoxyphenylester,  
Sulfamidsäure-2,3-methylenedioxyphenylester,  
Sulfamidsäure-2,3-äthylendioxyphenylester,  
Sulfamidsäure-3,4-äthylendioxyphenylester,  
Sulfamidsäure-2,6-dichlorphenylester,  
Sulfamidsäure-3,4-dichlorphenylester,  
Sulfamidsäure-3,5-dichlorphenylester.

Die neuen Sulfamidsäureester sind gute Diuretika mit einer hervorragenden Wirkung als Carboanhydrasehemmer.

Die erfindungsgemäßen Produkte stellen demnach wertvolle Therapeutika dar, die für die Erzeugung einer Diurese über eine Carbonanhydrasehemmung geeignet sind (Glaukombehandlung).

Sie können als solche oder zusammen mit in der Galenik üblicherweise eingesetzten Hilfsstoffen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Lösungen oder Suspensionen appliziert werden.

Die Wirkstoffmenge beträgt 50 mg bis 1000 mg, vorzugsweise 100 - 500 mg.

Für die parenterale Anwendung kommen vorzugsweise Lösungen oder Suspensionen in Wasser in Betracht. Es können aber auch andere physiologisch verträgliche Lösungsmittel, wie z.B. Äthanol, sowie Lösungsvermittler verwendet werden.

Auch eine Kombination mit anderen Wirkstoffen ist möglich. Für die Kombination mit anderen Wirkstoffen, etwa mit Blutdrucksenkern, eignen sich beispielsweise:

Reserpin, Dihydralazin, Guanethidin, Guanacilin, Clonidin.

Beispiele:

Die neuen Sulfamidsäurearylester werden durch die Schmelzpunkte charakterisiert.

Beispiel 1Sulfamidsäurephenylester

70 g (0,6 Mol) Amidosulfonsäurechlorid werden in 500 ml trockenem Methylenchlorid gelöst. Zu dieser Lösung gibt man in 10 Minuten eine Lösung von 18,8 g (0,2 Mol) Phenol und 60,6 g (0,6 Mol) Triäthylamin in 300 ml trockenem Methylenchlorid. Dabei erwärmt sich die Lösung auf etwa 40 Grad. Man läßt 2 Tage bei Raumtemperatur nachrühren und engt das Methylenchlorid im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit 2n HCl versetzt und mehrfach ausgeäthert. Die vereinigten Ätherextrakte werden getrocknet und eingedampft. Man erhält 18,4 g Sulfamidsäurephenylester. Fp 86° (aus Toluol).

Beispiel 2Sulfamidsäure-p-methoxyphenylester

23 g (0,2 Mol) Amidosulfonsäurechlorid werden in 200 ml absolutem Benzol gelöst. Zu dieser Lösung gibt man in 30 Minuten eine Lösung aus 6,2 g (0,05 Mol) p-Methoxyphenol, 20,2 g (0,2 Mol) Triäthylamin in 100 ml trockenem Benzol. Die Lösung erwärmt sich beim Zutropfen schwach, man rührt bei Raumtemperatur 3 Tage nach, zieht das Benzol im Vakuum ab, nimmt 2n HCl auf und extrahiert mehrmals mit Essigester. Die vereinigten Essigesterphasen werden getrocknet und eingeengt. Nach Zugabe von Cyclohexan erhält man 3,3 g Sulfamidsäure-p-methoxyphenylester vom Schmelzpunkt 65°.

Beispiel 3Sulfamidsäure-ortho-methoxyphenylester

Man arbeitet wie in Beispiel 1 und kristallisiert den Rückstand aus Isopropyläther / Cyclohexan um. Man erhält 9,8 g Sulfamidsäure-orthomethoxyphenyl-ester vom Schmelzpunkt 78°.

509845/0959

Beispiel 4Sulfamidsäure-para-benzyloxyphenylester

Man arbeitet wie in Beispiel 1, jedoch mit vier Äquivalenten Amidosulfonsäurechlorid und Triäthylamin.

Der Ätherrückstand wird zweimal aus Toluol umkristallisiert. Man erhält 19 g Sulfamidsäure-p-benzyloxyphenylester vom Schmelzpunkt  $121^{\circ}$ .

Beispiel 5Sulfamidsäure-p-chlorphenylester

Man arbeitet wie in Beispiel 1 und erhält 22 g Sulfamidsäure-p-chlorphenylester vom Schmelzpunkt  $104^{\circ}$ .

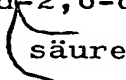
Beispiel 6Sulfamidsäure-3,4-Methylendioxyphenylester

460 g (4 Mol) Amidosulfonsäurechlorid werden in 1 l trockenem Methylenchlorid gelöst. Zu dieser Lösung tropft man während 2 Stunden eine Lösung von 70 g (0,5 Mol) 3,4-Methylendioxyphenol und 412 g (4,0 Mol) Triäthylamin in einem Liter trockenem Methylenchlorid. Die Lösung erwärmt sich auf  $40^{\circ}$  und wird 3 Tage nachgerührt. Man zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab, versetzt den Rückstand mit 2n HCl und extrahiert mehrfach mit Methylenchlorid. Das Methylenchlorid wird getrocknet und zur Trockene eingedampft. Das zurückbleibende Öl (63 g) wird über eine Kieselsäule (1,3 kg) mit Methylenchlorid als Laufmittel getrennt. Man erhält 50 g Sulfamidsäure-3,4-methylendioxyphenylester vom Schmelzpunkt  $72^{\circ}$ .

Beispiel 7Sulfamidsäure-3,5-dimethoxyphenylester

Man arbeitet wie in Beispiel 1, jedoch mit 2 Äquivalenten Amidosulfonsäurechlorid und Triäthylamin. Der Ätherrückstand wird mit Methanol aufgenommen und durch Zugabe von Wasser wird der Sulfamidsäure-3,5-dimethoxyphenylester ausgefällt. Man erhält 12,5 g vom Schmelzpunkt  $111^{\circ}$ . 509845/0959

Beispiel 8Sulfamidsäure-2,6-dimethylphenylester

Man arbeitet wie in Beispiel 4 und erhält nach dem Umkristallisieren aus Toluol 16 g Sulfamid-2,6-dimethylphenylester vom Schmelzpunkt 109°. säure

Beispiel 9Sulfamidsäure-2-naphthylester

Man arbeitet wie in Beispiel 4 und erhält nach dem Umkristallisieren aus Toluol 12 g Sulfamidsäure-2-naphthylester vom Schmelzpunkt 112°.

Beispiel 10Sulfamidsäure-1-naphthylester

Man arbeitet wie in Beispiel 4 und erhält nach dem Umkristallisieren aus Toluol 7g (16 %) Sulfamidsäure-1-naphthylester vom Schmelzpunkt 98°.

Patentansprüche

## 1.) Sulfamidsäureester der allgemeinen Formel I



in der Ar einen in 2-Stellung durch die Methylgruppe oder ein Halogenatom, in 2- oder 3-Stellung durch die Methoxygruppe, in 3- und 5-Stellung durch 2 Halogenatome, oder in beliebiger Stellung durch Alkyl-, oder Alkoxygruppen mit 2 - 4 C-Atomen, mono- substituierten oder in beliebiger Stellung durch 2 Alkylgruppen mit 2 - 4 C-Atomen, 2 Alkoxygruppen, 2 Aralkoxygruppen mit 1 - 4 C-Atomen im Alkylteil oder eine Alkylendioxygruppe mit 1 - 4 C-Atomen di-substituierten Phenylrest oder einen 1- oder 2-Naphthylrest bedeutet.

## 2.) Verfahren zur Herstellung von Sulfamidsäureestern der allgemeinen Formel II



in der Ar' einen gegebenenfalls in beliebiger Stellung durch Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylendioxygruppen mit 1 - 4 C-Atomen oder Halogenatome mono- oder di-substituierten Phenylrest oder den 1- oder 2-Naphthylrest bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Phenol Ar'-OH worin Ar' die obige Bedeutung besitzt mit Amidosulfonsäurechlorid in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Base umsetzt.

- 3.) Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten mit diuretischer Wirkung, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel II in der Ar' die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung hat, gegebenenfalls zusammen mit pharmazeutisch-üblichen Trägerstoffen und/oder Stabilisatoren in eine für therapeutische Zwecke geeignete Anwendungsform bringt.
- 4.) Pharmazeutische Präparate mit diuretischer Wirkung enthaltend oder bestehend aus Verbindungen der allgemeinen Formel II



worin Ar' die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung hat.

- 5.) Pharmazeutische Präparate enthaltend oder bestehend aus einer Kombination von Verbindungen der allgemeinen Formel II, worin Ar' die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung hat und blutdrucksenkenden Verbindungen.